

FACULTÉ DE MÉDECINE D PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

1042

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

VIDAL Christiane, née BLONDET,

Née le 28 Mai 1931, à Paris (3^e)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

SÉRO-AGGLUTINATION DE L'HISTAMINE
SUR PARTICULES DE LATEX
CHEZ LE COBAYE NEUF ET SENSIBILISÉ.

Président : M. MERKLEN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI^e

1963

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

VIDAL Christiane, née BLONDET,

Née le 28 Mai 1931, à Paris (3^e)

Présentée et soutenue publiquement le

SÉRO-AGGLUTINATION DE L'HISTAMINE SUR PARTICULES DE LATEX CHEZ LE COBAYE NEUF ET SENSIBILISÉ.

Président : M. MERKLEN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS VI^e

1963

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1887

THÈSE

PAR

DOCTEUR EN MÉDECINE

(DIPLOME DÉTACHÉ)

PAR

VICAT CHRISTOPHE, NÉ À BOURG

Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.),
FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE
(G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.),
MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR
VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Gaston CORDIER

2me ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.)
	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)

mm.

Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	(BINET (L.)
Physiologie	(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétr.	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Physique médicale	(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
(Beaujon)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin)	LEGER (L.)
Cliniques	(Cochin) ABOLKER (P.)
chirurgicales	(Hôtel-Dieu) PATEL (J.)
	(Pitié) CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine) GOSSET (J.)
	(Salpêtrière) SICARD (A.)
	(Tenon) OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique	
et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-	
vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-	
pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale	
(Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et	
syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants	
(Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	
(Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et	
de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	
(Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	
(Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Boucicaut) MILLIEZ (P.)
	(Broussais) LENEGRÉ (J.)

Cliniques médicales..	(Cochin.....)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	(Cochin.....)	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu.....)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière.....)	SEZE (S. de)
	(Pitié.....)	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine.....)	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climato-		
logie (Bichat).....		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		
(Broussais).....		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète		
sucré et des maladies de la		
nutrition (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....		GARCIN (R.)
	(Baudelocque.....)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales..	(Foch (Suresnes).....)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique		
(Port-Royal).....		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		
(Lariboisière).....		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-		
ture (Saint-Vincent-de-Paul).....		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale		
(Enfants-Malades).....		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie		
(Laënnec).....		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie		
infantile (Salpêtrière).....		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale		
et sociale (Cochin).....		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		
(Vaugirard).....		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique.....		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique		
et traumatologique.....		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale.....		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales.....		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker).....		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première		
enfance (Trousseau).....		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.

Médecine (BOUR (H.)
 (LHERMITTE (F.)
 (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie (CABROL (C.)
 (COUINAUD (C.)
 (GILLOT (C.)
 (OLIVIER (G.)
 (Pr. s. ch.
 (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 (Pr. s. ch.
 (ABELANET (R.)
 (CHOMETTE (G.)
 Anatomie pathologique (GOUYGOU (Ch.), M. conf.
 (NEZELOFF (Ch.)
 (ORCEL (L.)
 (PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie (KERN (E.)
 (VOURC'H (G.)
 (BARBIER (P.), Pr.s.ch.
 (CHRISTOL (D.)
 Bactériologie (LE MINOR (L.)
 (TOURNIER (P.)
 (BAULIEU (Et.),
 (M. Conf.
 (BOURILLON (R.)
 (CARTIER (P.)
 Biochimie médicale (DREYFUS (J.-Cl.)
 (GONNARD (P.)
 (KRUH (J.)
 (JEROME (H.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports PLAS (F.)
 (BOIRON (M.)
 (DENOIX (P.)
 Carcinologie (MATHE (G.)
 (SELIGMANN (M.)

mm.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	(DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.) (COUJARD (R.), Pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M.) (RACADOT (J.) (BESANÇON (F.)
Hydrologie	(CORNET (A.) (BOYER (J.), Pr.s.ch.
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.), Pr.s.ch. (DUPONT (V.) (FOURNIER (E.)
Médecine légale	(GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.)
Obstétrique	(MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

mm.

Parasitologie.....	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L.) (LOEPER (J.), Pr.s.ch. (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHT (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.) (COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.)

mm.

	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
Pathologie médicale.....	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(LEVEQUE (B.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
	(BOISSIER (J.)
Pharmacologie.....	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.), Pr.s.ch.
	(DURAND (J.)
Physiologie.....	(GIRARD, M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
	(CHANTEUR (J.)
	(GOUGEROT (L.), M. conf.
	(Pr. s. ch.
	(GREMY (F.), M. conf.
Physique médicale	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.), M. conf.
	(KREIS (B.)
Pneumo-phthisiologie.....	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)

MM.

Rhumatologie.....	DELBARRE (F.), Pr.s.ch. (CERNEA (P.))
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A.) M.c.agr. (GRELLET (M.))
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.)
Urologie.....	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie.....	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale.....	VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.)
Clinique médicale.....	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique.....	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs (Mlles DUMAITRE (P.),
 (LE NOIR (G.),
 (QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires (Mmes CONTET (J.),
 (FORGET (F.),
 (Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-P. MERKLEN

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

Hommages respectueux.

’ ’
A MONSIEUR .LE. PROFESSEUR AGREGÉ Claude MIKOL

Qui nous a si aimablement
conseillée dans la rédac-
tion de ce travail,

Toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Mario RENOUX

Qui nous a aidée de son
expérience et de ses
conseils.

En témoignage de notre
gratitude.

'
SERO-AGGLUTINATION DE L'HISTAMINE

SUR PARTICULES DE LATEX

,
CHEZ LE COBAYE NEUF ET SENSIBILISÉ

=====

I N T R O D U C T I O N

Nous savons, depuis DALE, que le conflit antigène - anticorps n'intervient pas seulement dans la pathologie microbienne virale ou parasitaire, mais est encore responsable, par la brusque libération d'histamine qu'elle entraîne, de phénomènes rencontrés dans l'anaphylaxie expérimentale ou l'allergie spontanée.

Il est, d'autre part, observé fréquemment en clinique humaine une discordance assez grande des conséquences d'une agression identique suivant le sujet considéré.

Pour certains auteurs, cette plus ou moins grande aptitude à présenter des manifestations allergiques serait en rapport avec certaines caractéristiques du sérum étudiées suivant les auteurs par diverses méthodes :

- soit physiologiques, assez délicates du point de vue technique et interprétation, tel :

le test de séro-protection décrit par BENDA en 1947,

ou le test de captation de PARROT et URQUIA, en 1952 ;

- soit au moyen du test de séro-agglutination de l'histamine sur latex, mis au point par MERKLEN, MIKOL et RENOUX en 1961, qui adaptèrent la technique de SINGER et PLOTZ pour la détection du facteur rhumatismal à la mise en évidence d'un facteur anti-histamine dans le sérum, dont l'absence chez l'all-

gique constituerait une prédisposition humorale aux manifestations d'hypersensibilité.

Le but de ce travail est, en utilisant cette dernière technique, d'étudier :

1/- s'il existe une prédisposition humorale chez le cobaye permettant de sensibiliser plus facilement certains animaux ;

2/- si la sensibilisation, puis le choc anaphylactique au moyen de sérum humain ou d'ovalbumine modifient cette réaction de séro-agglutination, ou si le phénomène humoral relatif à l'histamine est seulement en rapport avec le terrain, stigmata d'un état allergique restant identique après anaphylaxie active faite au laboratoire.

PREMIÈRE PARTIE

I.- EXPOSE DES REACTIONS D'ANAPHYLAXIE DANS DIVERSES ESPECES ANIMALES

En 1902, PORTIER et RICHET, voulant réaliser chez le chien une accoutumance progressive à une toxine de l'extrait aqueux d'actines, l'actino-congestine, déterminent par réinjection l'apparition de phénomènes dramatiques auxquels ils ont donné le nom de CHOC ANAPHYLACTIQUE.

Après avoir introduit par voie intra-veineuse une dose minime de cette toxine d'anémone de mer, ils avaient attendu 27 jours avant de réinjecter une dose 10 fois plus faible, également par voie intra-veineuse.

L'animal, immédiatement, présenta des manifestations digestives à type de nausées, de coliques, de vomissements, de diarrhée, accusa un prurit généralisé, devint dyspnéique avec des phénomènes convulsifs, une tension considérablement abaissée, de la torpeur et finalement la mort.

L'expérience fut tentée à nouveau à l'aide d'une autre toxine animale extraite de la moule, la mytilo-congestine, et également une toxine végétale extraite d'une euphorbiacée, la crépitine.

Examinant le sérum des animaux ayant présenté de telles manifestations symptomatiques, on a pu

noter qu'il était possible de transmettre passivement à un animal neuf cette sensibilisation par injection de sérum d'animal sensibilisé et déterminer chez ce nouvel animal rapidement, dans les heures suivantes, par contact avec la substance sensibilisatrice, des accidents de type anaphylactique.

La rencontre *in vivo* de la substance étrangère et de son produit antagoniste développé dans les humeurs peut donc être également responsable de phénomènes nocifs, et l'on devrait étendre le cadre de l'immunologie.

L'anaphylaxie expérimentale a été étudiée, suivant les auteurs, dans diverses espèces animales.

ARTHUS a travaillé essentiellement sur le lapin et a montré, en 1903, la possibilité, en dehors de l'anaphylaxie générale, suivant la voie et le mode de réinoculation, d'une extériorisation locale seulement des manifestations lors de la réinjection de l'antigène.

En effet, si, chez le lapin sensibilisé par voie sous-cutanée, après le laps de temps nécessaire à la production d'antigène, l'injection intra-veineuse de l'antigène (sérum de cheval, par exemple), provoque bien, comme nous l'avons vu précédemment, un choc anaphylactique général : chute de la pression artérielle, état d'agitation, polypnée, défécation, convulsions et mort en quelques minutes, par des injections répétées sous-cutanées à intervalle de six jours, on observe à partir de la quatrième injection, non plus des phénomènes généraux, mais des manifestations locales immédiates : exsudat réactionnel, infiltrat inflammatoire, nécrose et ulcération.

ARTHUS explique ce phénomène comme dû à l'existence d'une imprégnation locale, d'une fixation d'anticorps circulants à la surface des cellules pour des raisons mal connues, peut-être de fragilité tissulaire favorisant la pénétration *in situ* de l'allergène, le conflit immunologique restant localisé, hypothèse confirmée d'ailleurs par les auteurs modernes, comme nous le verrons ultérieurement.

En fait, cette fixation d'anticorps sur les tissus, suspectée par ARTHUS dans son expérience

d'anaphylaxie provoquée locale, se retrouve au niveau des organes de choc dans l'anaphylaxie générale.

Le cheval a contribué également à fournir des descriptions symptomatiques d'anaphylaxie générale se résumant à des manifestations assez similaires à celles observées chez le lapin :

- dyspnée,
- battements cardiaques faibles et rapides,
- défécation, perte d'urine,
- urticaire, oedème des membres,
- larmolement, salivation,
- muqueuses cyanosées, oedémateuses, purpuriques.

Les mêmes lésions histologiques sont donc constatées.

Les premières études sur l'anaphylaxie générale du cobaye relèvent des observations de Théobald SMITH, en 1904, ayant constaté des accidents mortels chez des cobayes réinjectés plusieurs semaines après par voie sous-cutanée avec des sérums antidiphthériques.

Les accidents consistent en :

- une importante participation de phénomènes respiratoires,
- prurit du museau,
- hypothermie, vaso-dilatation intense générale, hypotension avec tachycardie,
- dyspnée, cyanose,
- convulsions asphyxiques et mort par obstruction bronchique et emphysème pulmonaire aigu.

La mort est la conséquence d'une broncho-contriction aiguë avec immobilisation des poumons en inspiration profonde responsable d'emphysème.

A l'examen histologique, on constate :

- des poumons distendus, congestifs,
- distension alvéolaire avec rupture des septums,

- spasme bronchique discret,
- mais rétrécissement par oedème du chorion avec infiltrats éosinophiles.

On a également constaté la facilité avec laquelle on réalise un asthme expérimental en injectant par aérosol l'antigène chez l'animal préparé.

OTTO précise ensuite que les accidents dus à la réinjection de sérum de cheval à un cobaye, plusieurs semaines après la première injection, sont plus rapides et plus brutaux quand l'injection seconde est faite par voie péritonéale veineuse ou sous-durale.

Quelques années après, SCHULTZ et DALE mirent encore en évidence la susceptibilité des fibres musculaires lisses du cobaye à l'action du conflit immunologique.

La corne utérine ou l'intestin isolé d'un cobaye sensibilisé, maintenus en survie dans une solution de Ringer oxygénée, réagissent par une contracture violente et durable à l'addition d'antigène.

L'anaphylaxie peut, en fait, être réalisée dans presque toutes les espèces de Vertébrés supérieurs (MERKLEN). Mais le rat, par exemple, ne serait capable de manifester les accidents généraux du choc anaphylactique que carencé en vitamine B, cette espèce animale, le rat albinos surtout, étant un assez mauvais animal réactif.

Les animaux à sang froid, type grenouille, ne sont susceptibles de phénomènes anaphylactiques qu'après réchauffement.

Pour les manifestations locales cutanées, les animaux à pelage clair semblent plus aptes à la sensibilisation.

En fait, si les manifestations cliniques présentent quelques diversités réactionnelles suivant l'espèce animale considérée, manifestations par ailleurs constantes chez le même animal quel que soit l'anaphylactique, on retrouve toujours systématiquement des mécanismes fondamentaux identiques dans la constitution des phénomènes d'anaphylaxie active.

Par exemple, l'hyperhémie, les hémorragies, les oedèmes ou l'urticaire relèvent tous d'une modification de la perméabilité capillaire.

Et, qu'il s'agisse des convulsions asphyxiques du cobaye, de la dilatation aiguë du coeur droit et de la veine cave inférieure du lapin ou de la symptomatologie colique du chien, ces divers phénomènes concernent le jeu de la contraction des muscles lisses.

Nous voyons donc que l'anaphylaxie expérimentale, a priori d'une grande variété d'expression, se résume en fait à quelques caractères généraux conditionnés par la rencontre antigène - anticorps.

II.- ETUDE ANALYTIQUE DE L'ANAPHYLAXIE.

L'anaphylaxie : phénomène immunologique, est donc due à l'introduction et à la réinoculation après un certain laps de temps, dans l'organisme, d'une substance étrangère : l'antigène.

A/- LES ANTIGENES.

= L'antigène doit être étranger à l'organisme et si, en expérimentation ou en clinique humaine, des exceptions, fondées sur le fait qu'il existe des auto-anticorps, doivent être faites à cette règle, nous garderons néanmoins ce caractère fondamental.

= L'antigène doit être encore de nature protéique et présenter un poids moléculaire élevé.

Ce critère semble parfois approximatif, certaines petites molécules antigéniques pouvant susciter la formation d'antigènes, qui peut-être d'ailleurs ne le deviennent qu'après combinaison avec des protéines de l'organisme.

= Il doit exister une rigoureuse identité entre la substance injectée et réinjectée.

= Le mode de pénétration de l'antigène, enfin, semble être nécessairement la voie parentérale ; l'antigène étant une protéine serait désintégré par les sucs digestifs.

Répondant à ces différents critères, l'antigène introduit dans l'organisme détermine la production de substance antagoniste, l'anticorps, susceptible de réagir secondairement avec lui en formant un complexe antigène - anticorps.

B/- LES ANTICORPS

Grâce aux divers modes de détection que l'on

peut appliquer actuellement, la formation d'une substance particulière apparaissant à la suite de la pénétration à l'intérieur de l'organisme d'une protéine étrangère et présentant vis-à-vis de cette dernière une affinité spécifique ne peut être niée.

De très nombreux travaux ont permis de préciser la nature de ces anticorps ; ils sont de nature protéique ; seules, les très grandes possibilités structurales des protéines pouvaient servir de support à toute la gamme de leur spécificité.

Ayant contrôlé l'existence de la transmission passive de la sensibilisation à partir du sérum d'un animal préparé et connaissant la nature gamma-globulinique de l'anticorps, on a cherché à détecter la présence de ces anticorps dans le sérum d'un animal sensibilisé au moyen des divers modes de mise en évidence des protéines.

= La réaction in vitro de précipitation, possible lorsqu'il s'agit d'un antigène pur, semblait être la plus simple.

En fait, elle implique certaines conditions:

- rapport Antigène Anticorps favorable,
- anticorps complet.

= Etant donc mis en garde sur les réserves à apporter devant l'absence de modification physique apparente malgré la présence possible d'anticorps dans le sérum et la nécessité, dans ce cas, d'avoir recours à des méthodes, ou l'utilisation d'artifices expérimentaux directs ou indirects qui visualiserait l'union antigène-anticorps jusque là invisible, et s'étant placé dans des circonstances favorables, on a pu mettre en évidence in vitro, au laboratoire, par addition d'antigène correspondant au sérum de l'animal préparé par injection intra-veineuse préalable trois semaines auparavant la présence de précipitine, et l'on a parlé d'anticorps circulants ou encore de sensibilisation humorale dans le choc anaphylactique.

Plusieurs hypothèses ont été soulevées en ce qui concerne l'explication de la fixation des anticorps sur les tissus. Les anticorps fixés font-ils partie d'une variété autre que les anticorps circulants ?

Le rôle des facteurs irritants et des traumatismes, capables d'influencer et d'orienter la fixation des anticorps sur les organes, cause évoquée par ARTHUS et qui a fait l'objet de nombreuses études, notamment d'HALPERN et de ses collaborateurs qui mirent en évidence chez le cobaye une fixation préférentielle d'anticorps passivement transmis, au niveau de la peau, par irritation locale intense, semble être certain.

L'examen des propriétés physiques des anticorps, l'étude électrophorétique ou tout autre mode d'investigations permettront peut-être ultérieurement de distinguer des anticorps doués de propriétés particulières.

C/- LES MEDIEATEURS CHIMIQUES.

1)- L'histamine.

Les conséquences pathologiques immédiates de la rencontre antigène-anticorps in vivo ont été rapportées, dès 1910 par DALE, à la libération d'un médiateur chimique par le complexe, pharmacodynamiquement comparable à l'histamine ; les effets physiologiques, tant vasculaires que musculaires, sont superposables à ceux de cette substance. Lorsqu'une substance pharmacodynamique peut provoquer pour un tissu une réaction semblable à celle d'un antigène à un anticorps, ce fait seul peut n'avoir que peu de signification ; mais si la présence de cette même substance active dans ce même tissu, au cours de la réaction antigène-anticorps, est démontrée, il devient extrêmement probable qu'elle participe à la production des effets alors observés.

Plusieurs preuves sont en faveur de l'intervention de l'histamine.

- Après introduction, dans le sang d'un lapin normal, d'antigène et d'anticorps correspondant, le dosage effectué avant et après permet de mettre en évidence la libération d'histamine par les plaquettes lors de l'addition du complexe.

- Chez l'animal, le taux d'histaminémie préalable et postérieur au choc déclenché entraîne des résultats identiques à l'expérience précédente avec parallélisme entre l'intensité du choc et le taux d'histaminémie. Un traitement antérieur anti-histaminique préviendrait ces manifestations anaphylactiques.

- L'injection intradermique, sous-cutanée, intramusculaire d'histamine, ou encore l'introduction d'un libérateur, type polyvinyl-pyrrolidone par exemple, ou dextran, déclenche chez un cobaye neuf une contraction des muscles bronchiques analogue au phénomène clinique observé lors du choc anaphylactique.

- Enfin, la perfusion, par le même antigène, d'un poumon isolé de cobaye sensibilisé entraîne la production d'histamine in situ, dernière expérience importante à souligner pour prouver l'origine plasmatique mais aussi tissulaire de l'histamine.

Le dépistage de cette substance dans un fragment de muscle lisse prouve bien qu'il ne s'agit pas simplement, lors du conflit immunologique, d'une libération ou d'une activation de l'histamine sérique dont le taux est d'ailleurs très bas, mais d'une libération lors de certaines conditions pathologiques, soit d'histamine, soit d'un précurseur de l'histamine à partir d'éléments tissulaires, que ce soit des mastocytes, des polynucléaires, des plaquettes ou des cellules du tractus digestif ; l'étude histologique des mastocytes notamment permet d'observer, lors du conflit, une dégranulation des mastocytes.

On sait, d'autre part, qu'en inhibant la re-constitution des réserves d'histamine libérable, soit par ACTH, soit par corticoïde surrénal, on empêche la réapparition des accidents.

Rôle d'un facteur protéolytique
dans la production d'histamine

D'après certains auteurs, la libération de l'histamine serait commandée par l'intervention d'un autre facteur de nature protéolytique prenant naissance à partir du métabolisme biochimique résultant du conflit antigène-anticorps et qui provoquerait la lyse des éléments cellulaires contenant l'histamine. La présence de tissus est indispensable à la libération de cet enzyme protéolytique par simple contact antigène-anticorps-gélatine, pas d'activité protéolytique, alors que l'addition d'un fragment de peau de lapin, par exemple, fait apparaître cette propriété.

Divers exemples expérimentaux, tant locaux que généraux, tendent à prouver cette hypothèse.

ROCHA E-SILVA, en 1939, perfusant un p.pumon de cobaye avec de la trypsine ou de la streptokinase, obtient une réaction anaphylactique locale avec libération d'histamine pouvant être mise en évidence et neutralisée par adjonction d'anti-histaminiques.

De même, l'injection intra-veineuse de trypsine à un lapin reproduit le cortège classique des symptômes du choc anaphylactique.

Une autre preuve de cette activité protéolytique est fournie par UNGAR, en 1947.

Le prélèvement d'organes d'animaux sensibilisés en présence d'antigène et de fibrinogène entraîne une lyse du fibrinogène qui n'est pas observée s'il s'agit de fragment de sujets neufs.

Il semble donc exister, à la base du déclenche-

ment des réactions anaphylactiques locale et générale imputées à l'histamine, l'entrée en jeu d'un facteur enzymatique de type protéolytique, que ce soit la trypsine ou une substance analogue.

Le rôle joué par la température, le pH et les ions serait tout à fait en faveur d'une telle hypothèse.

Il est, d'autre part, important à signaler, aussi bien pour l'élaboration de la protéolyse, la libération de l'histamine que pour la production des réactions engendrées par cette dernière, la nécessité de l'intégrité du système nerveux. Il est, en effet, impossible de produire un choc anaphylactique chez l'animal anesthésié sous largactyl ou autre neuroplégique, ce qui prouve le rôle des voies réflexes dans l'élaboration des divers mécanismes aboutissant au choc anaphylactique.

En fait, quel que soit le mécanisme interne de libération de l'histamine, son rôle est indiscutable dans l'apparition des manifestations cliniques précoces secondaires au conflit antigène-anticorps ; mais l'histamine rend-elle compte, à elle seule, de tous les désordres enregistrés au cours du choc anaphylactique ? L'expérience réalisée au niveau du muscle lisse de la corne utérine semblerait prouver l'intervention de substance autre que l'histamine.

2)- Autres médiateurs chimiques.

Si, après avoir sensibilisé la corne utérine à deux antigènes différents, on met l'utérus, après délai voulu, en contact avec l'un d'eux, on observera d'abord les réponses prévues, mais bientôt la diminution, puis l'absence de toute manifestation rapportée pour certains à un épuisement de l'histamine libérable.

Or, l'addition d'un deuxième antigène au liquide de Ringer, qui maintient en survie la corne utérine, va déterminer à nouveau une contracture, extérieo-

risation clinique du conflit antigène-anticorps, et l'on pense que c'est peut-être dû à la libération de substances différentes de l'histamine, qu'il s'agisse de sérotonine, de bradykinine, ou de substance dite faiblement réactive, mise en jeu après épuisement des réserves d'histamine.

En fait, une autre explication plus satisfaisante a été présentée, en ce qui concerne la disparition de réponse malgré addition itérative du premier antigène ; il s'agirait de l'épuisement de l'anticorps correspondant.

D'autre part, la persistance, dans certaines conditions expérimentales, de contraction lors d'expérience d'anaphylaxie in vitro en présence d'antihistaminiques de synthèse, montre bien qu'il doit exister d'autres médiateurs chimiques que l'histamine.

En faveur de l'intervention de substances distinctes de l'histamine et notamment de la sérotonine, l'expérience réalisée sur la patte d'un rat traité par polymyxine B ; l'histamine était donc chassée de la peau du rat ; on peut néanmoins, chez cet animal, produire un oedème de la patte par injection de sérotonine, la réaction oedémateuse étant inhibée par la réserpine.

D'autre part, WAALKES note une hypersérotoninémie au cours du choc anaphylactique du lapin avec excrétion urinaire accrue sous forme de 5 HIA.

Il semble que, pour certaines espèces animales telles que la souris, la réaction anaphylactique soit déclenchée plus facilement par administration de sérotonine que d'histamine.

Pour FINK, l'utérus de souris sensibilisée à l'ovalbumine serait 1.000 fois plus sensible à la sérotonine qu'à l'histamine.

Par contre, le poumon de cobaye riche en histamine est très pauvre en sérotonine et la teneur du

plasma en cette dernière substance ne varie pas chez cet animal au cours du choc anaphylactique.

Il semble donc très difficile de généraliser les résultats d'une espèce à l'autre.

La sérotonine doit-elle être considérée comme facteur accessoire du choc anaphylactique ? A-t-elle même une action autonome ou agit-elle par l'intermédiaire de l'histamine ? BURET et QUVY relatent une expérience assez troublante à ce sujet. Après perfusion de sérotonine dans la patte d'un rat, ils constatent la disparition de 42,4 % de l'histamine des tissus cutanés de cette patte.

Nous pouvons donc en conclure que l'histamine agit en concurrence vraisemblablement avec d'autres substances ayant une importance plus ou moins grande suivant l'espèce considérée, l'administration d'anti-histaminique permettant en expérimentation de supprimer ou tout au moins d'atténuer les manifestations d'anaphylaxie précoce.

III.- ETUDE SEROLOGIQUE DE L'ALLERGIE HUMORALE.

Plusieurs auteurs ont attribué, chez l'homme, l'aptitude à présenter des manifestations d'hyper-sensibilité à l'absence de protéines sériques capable d'inactiver l'histamine, dont nous avons vu le rôle prédominant dans le mécanisme physiopathologique des accidents allergiques.

Pour l'étude des propriétés antihistaminiques du sérum, BENDA et URQUIA proposèrent, en 1947, le test de protection.

Principe : Le sérum à étudier est injecté en sous-cutanée à la dose de 2 cc., à un cobaye d'oment contrôlé au préalable. 7 jours plus tard, il s'agit d'apprécier la résistance de ce cobaye à l'égard d'une solution d'histamine administrée sous forme d'aérosol.

Résultats : Trois catégories de sérum.

- Sérum protecteur, capable de protéger le cobaye contre l'action toxique de l'histamine, animal capable de supporter des aérolisations d'histamine d'une durée de 15 minutes, une heure ou davantage.

En fait, nombre restreint de ces sérums privilégiés : 8 à 10 % seulement de l'ensemble des individus considérés comme normaux.

- Sérum inactif, tel le sérum de malade atteint d'asthme ou d'affection similaire.

- Enfin, des sérums plus ou moins actifs, capables de conférer au cobaye une résistance incomplète, une protection relative ou une ébauche de protection.

L'intérêt de cette méthode résiderait dans le

fait que l'on apprécie les propriétés du sérum dans son ensemble et pas seulement les propriétés de certaines protéines sériques.

Une autre méthode a été proposée par PARROT, en 1952. Il s'agit du test de captation.

Principe : Méthode biologique utilisant l'effet pharmacodynamique de l'histamine sur l'iléon de cobaye.

Cette nouvelle épreuve consiste à déterminer dans quelles proportions un sérum donné, mis en contact avec une solution d'histamine, est susceptible de réduire l'activité biologique de celle-ci sur l'intestin isolé de cobaye.

Le sérum à tester est soumis à une dialyse de 24 heures à la température du laboratoire, opération nécessaire pour éliminer les substances exerçant une action sur le test biologique.

Le sérum sanguin est préparé dans le liquide de Tyrode non glucosé à la concentration de 5 % avec une gamme de solution de dichlorhydrate d'histamine.

Le test utilisé est l'iléon terminal de cobaye, baignant dans 5 cc. de liquide de Tyrode non glucosé maintenu à 37°. L'intestin est attelé à un myographe isotonique exerçant sur lui une tension de 2 à 3 g.

Résultat : Dans un premier temps, on fait agir une certaine dose d'histamine, puis,

dans un deuxième temps, la même quantité d'histamine en présence de sérum dialysé.

Si l'on a affaire à un sérum dit captant, la contraction obtenue est inférieure à la précédente. La moyenne du pouvoir histaminopexique serait :

- chez l'homme normal 33,2 % $\pm$ 8
- chez le cobaye normal 39,2 % $\pm$ 2,3

En pathologie allergique, pouvoir histaminopexique nul.

PARROT rapporterait cette présence d'histaminopexie à deux caractéristiques chimiques du sérum :

1/- un facteur dit captant, qui appartiendrait aux globulines ; il s'agirait de la plasma-pexine, pseudo-globuline représentant 0,4 à 0,7 pour 1.000 des protéines totales.

2/- Il existerait, d'autre part, un autre facteur, qui se comporterait vis-à-vis de la substance précédente comme un compétiteur de l'histamine, diffusible puisque, pour certains, une dialyse prolongée rendrait à nouveau possible le pouvoir de fixation sous certaines conditions cependant, peu abondant dans les sérums privilégiés à haut pouvoir protecteur, mais dont la présence et l'abondance semblent caractériser les sérums inactifs, la dialyse prolongée de ces sérums faisant rapidement diminuer le taux en histamine du sérum.

En fait, ni l'absence de substrat captant ni l'histamine en excès saturant ce substrat ne semblent devoir être retenues pour expliquer la disparition du pouvoir histaminopexique. En effet, le dosage des globulines totales et de la gamma-globuline par la méthode de Kunkel serait, pour URQUIA, à un taux normal dans les sérums inactifs.

D'autre part, ce n'est pas non plus l'histamine en excès qui a saturé la substance captante, car le dosage de l'histamine contenue dans divers sérums humains et le pouvoir histaminopexique de ces sérums ne présentent pas de corrélation.

PARROT a proposé ultérieurement une autre explication. En dehors de la richesse en inhibiteur diffusible, il pourrait s'agir d'une modification du substrat captant. En effet, il soumet des cobayes à des aérosols d'histamine avant et après injection d'ovalbumine.

Les cobayes, qui avaient acquis une résistance à l'histamine de 300 à 600 secondes lors de la dernière épreuve avant injection, voient leur sensibilité à l'histamine augmenter après sensibilisation à l'ovalbumine et passer par un maximum vers la 4ème semaine après l'injection. Et PARROT conclut de cette expérience que "l'injection d'une protéine étrangère n'est pas seulement suivie de sensibilisation anaphylactique spécifique de cette protéine, mais il semble en outre que l'organisme ait été modifié d'une façon non spécifique, la disparition du pouvoir histaminopexique montrant que ces animaux ne se comportent plus, à l'égard de l'histamine, comme des animaux normaux", point très important sur lequel nous reviendrons lors de nos expériences personnelles.

De toute façon, pour PARROT, la propriété de fixation du sérum est capable de protéger l'organisme contre l'histamine lancée brusquement dans la circulation. Le pouvoir captant du plasma sanguin peut amortir de telles pointes d'hyperhistaminémie. Les organes plus sensibles à l'histamine seraient : soit trop riches en facteur diffusible, soit porteurs d'un pouvoir captant modifié.

BENDA, en 1959, apporte à cette opinion une restriction dissociant les propriétés anti-histaminiques du sérum et la fixation de l'histamine ; pour lui, protection et captation sont loin d'être toujours associées. Le pouvoir de protection apparaît même indépendamment du pouvoir de captation plus ou moins accusé. Le test de protection serait d'ailleurs plus fidèle que le test de captation et s'accorderait mieux avec la clinique.

BENDA, à ce sujet, rapporte le cas notamment de 25 asthmes authentiques chez qui, après traitement, on note une résistance à l'égard de l'histamine : 18 fois selon le test de protection, et 10 fois seulement selon le test de captation.

La protection ne dépendrait pas uniquement de la liaison histamine-globuline ; la fixation de

l'histamine ne serait pas seule responsable dans ce test de protection.

On a émis l'hypothèse qu'il s'agissait de sujet traité, présentant donc des propriétés antihistaminiques acquises, thermolabiles, instables, en fait assez peu comparables aux propriétés antihistaminiques des sérums d'emblée protecteurs.

Or, les mêmes divergences sont observées sur des sérums spontanément protecteurs, et cette observation ne semble pas devoir être retenue.

Cette divergence de résultats entre test de protection et test de captation serait peut-être plutôt en rapport, comme l'ont montré divers auteurs pratiquant systématiquement des mesures du pouvoir histaminopexique (BUGNARD), avec la composition complexe et variable du sérum qui contient à la fois des activateurs et des inhibiteurs de la contraction histaminique.

Selon la susceptibilité de l'iléon aux uns et aux autres, les réponses du muscle apparaîtraient supérieures ou inférieures et le pouvoir histaminopexique, selon le cas, nul ou élevé.

Sans s'étendre sur la complexité de ce problème, BENDA préfère substituer au terme d'histaminopexie celui d'histaminophylaxie, ce qui a l'avantage de ne pas faire état de notion pathogénique.

En fait, pour beaucoup d'auteurs, si la cause immédiate des réactions allergiques précoces semble liée à l'absence de pouvoir antihistaminique du sérum de ces sujets, il semble assez légitime de considérer cette dernière, pour un grand nombre de cas, comme préexistant à toute agression due à une aptttude constitutionnelle d'ordre héréditaire.

COCA avait déjà proposé, en 1923, le terme d'atopie pour caractériser cette sensibilité particulière individuelle spontanée vraisemblablement héréditaire, qu'il avait observée dans certaines

allergies.

BENDA, dans une de ses statistiques, montre que la proportion des sujets à sérum véritablement protecteur n'est guère plus élevée à la naissance que chez l'adulte.

Récemment, CHARPIN, ZAFIROPOULO et ROCASSERA, pour étudier l'importance du facteur génétique, ont étudié le comportement biologique et clinique de jumaux allergiques monozygotes.

Les difficultés rencontrées pour le recrutement de tels sujets sont assez grandes et leurs conclusions ne reposent que sur un nombre restreint de cas. Les syndromes cliniques et les données des tests sont, en fait, assez sensiblement superposables à l'intérieur de chaque paire jumelle et l'existence d'un facteur héréditaire dans la genèse d'une telle prédisposition n'est pas exclue.

Les progrès de la génétique nous permettront peut-être bientôt de situer le siège, le support et le mode de transmission d'un tel facteur ; mais il est difficile, comme le souligne VAUGHAN, de dissocier le rôle des facteurs héréditaires de celui de l'environnement.

En fait, cette aptitude individuelle, cette réceptivité, cette vulnérabilité aux allergènes quels qu'ils soient peuvent être en rapport avec un terrain pas forcément héréditaire, mais acquis, à la constitution duquel participent de multiples facteurs, aussi bien endocriniens, vitaminiques, nutritionnels que métaboliques.

Les modifications du pouvoir antihistaminique du sérum sont-elles le témoin d'une réaction allergique ou, au contraire, le stigmate d'un état allergique préexistant qui favoriserait le développement des manifestations d'hypersensibilité ?

La perte de ce pouvoir est-elle la conséquence de la maladie ou est-elle en rapport avec la cause

de celle-ci ?

Nous avons tenté, dans les expériences suivantes, d'apporter sinon la réponse du moins une contribution à l'examen de cette question.

L'intérêt de l'étude et de la réalisation de sensibilisation chez l'animal d'expérience réside dans le fait que "l'anaphylaxie a été le fondement de la discipline allergologique" et que l'on peut considérer comme pratiquement admis le principe, chez l'homme, d'un mécanisme identique, d'une équivalence pathogénique ; tout en étant très prudent en ce qui concerne la transposition, il faut tenir compte, en effet, outre du changement d'espèce, du fait que l'expérimentation réalise des agressions forcément brutales en regard de l'action lente et nuancée de la nature.

DEUXIÈME PARTIE

I.- TECHNIQUE D'ETUDE.

Depuis SINGER et PLOTZ, les particules de latex de polystyrène ont été employées comme support inerte de diverses molécules plus ou moins complexes.

MERKLEN, MIKOL et RENOUX, en 1951, fixèrent, à la surface de ces particules de latex, de l'histamine comme réactogène, mettant au point une réaction sérologique simple permettant de détecter à des concentrations très faibles un facteur sérique spécifique anti-histaminique entraînant une liaison immunologique avec les molécules d'histamine fixées sur les particules de latex ainsi responsables de leur micro-agglutination.

A)- TECHNIQUE DU LATEX.

Lors de la communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en Avril 1961, et de la mise au point de cette technique par les auteurs, les particules de latex de polystyrène employées provenaient de la Dow Chemical Cy, ayant un diamètre de 1,171 micron avec une variation standard de 0,0133 micron.

Les réactifs en cause sont les suivants :

- Solution mère de Latex au 1/10^{me} obtenue par mélange :

- (- 1 cc. suspension,
- (- 10 cc. eau bidistillée,

filtrée.

Cette solution mère se conserve à 4° pendant au moins trois semaines.

- Une solution tampon utilisée pour les dilutions à pH 8,2, contenant :

- (- 0,85 de chlorure de sodium,
- (- 5 cc.9 de soude décinormale,
- (- 50 cc. d'acide borique décinormal,

pour 100 cc. d'eau bidistillée.

- Une solution aqueuse de bichlorhydrate d'histamine à 2 pour mille.

Le réactif polystyrène latex histamine étant préparé de la façon suivante :

- (- 1 cc. de suspension mère de latex,
- (- 5 cc. tampon borate,
- (- 0,5 cc. solution bichlorhydrate d'histamine.

Après agitation manuelle douce durant 5 minutes et repos à la température du laboratoire $\frac{1}{2}$ heure, la solution est prête à être utilisée, et cela pendant 24 à 48 heures.

Le sérum à étudier est dilué au 1/10^{me} dans le tampon borate, puis par dédoublement successif jusqu'à une dilution de 1/1280.

Réaction proprement dite :

Chaque dilution de sérum est répartie dans 8 tubes à hémolyse à raison de 10 gouttes normales par tube. On ajoute dans chaque tube 3 gouttes normales de réactif antigénique.

Pour chaque série, sera fait un tube témoin contenant :

- 10 gouttes normales de tampon borate,
- 3 gouttes normales de réactif antigénique.

Agitation manuelle.

Les tubes sont portés au bain marie à 56° durant 2 heures, puis laissés à la température du laboratoire 24 heures. On centrifuge ensuite à 2.300 tours/minute pendant 3 minutes.

La lecture des résultats se fait, après remise en suspension du culot de centrifugation, au miroir concave.

La dernière dilution correspondant encore à une position nette donne, par son dénominateur, le titre de positivité du sérum.

Le groupe des sérums normaux se distingue très nettement du groupe des sérums allergiques.

N.B..- Ne pouvant obtenir de particules de latex de cette provenance, nous avons utilisé du polystyrène latex Difco (diamètre des particules : 0 μ 81), du polystyrène Serlabo, diamètre 0 μ 80, ce qui a nécessité quelques corrections nécessaires pour obtenir une suspension en concentration de latex convenable.

Avec le latex Difco :

- Suspension mère de latex préparée au 1/5me,
- Tampon et suspension aqueuse d'histamine identique,
- Réactifs antigéniques :
 - 2 cc. suspension mère latex,
 - 5 cc. tampon,
 - 0,5 cc. bichlorhydrate d'histamine.

Avec le latex Serlabo :

- Solution mère au 1/20°,
- Réactif antigénique :

· suspension mère 1 cc.
tampon borate 5 cc.
bichlorhydrate d'histamine 0,5 cc.

Cette dernière provenance de latex donne des agglutinats de taille supérieure au latex Difco et, pour notre part, nous semble plus facilement lisible.

En fait, les réactions ont été faites parallèlement avec ces deux matériaux et ont toujours donné des titres identiques.

B)- DESCRIPTION DES ANIMAUX ET TECHNIQUE DE SENSIBILISATION

Notre statistique portera sur 63 cobayes répartis en 2 lots de 52 et 11 respectivement, chez qui, après sensibilisation préalable, avec un procédé technique identique mais au moyen d'une substance différente suivant le groupe d'animaux considéré, on détermine un choc anaphylactique.

Le premier lot comprend 52 cobayes (en fait 71), un certain nombre de décès ayant été enregistrés prématurément par suite :

- soit de manipulations trop brutales,
- soit de cause climatologique, nos expériences ayant débuté en Février.

Tous ces cobayes ont été soumis au même régime, au même rythme d'injections, mais en trois séries successives par suite des problèmes de logement.

Il s'agit de cobayes mâles,
de même race : Albinos
tricolore,
d'un poids moyen de 450
à 600 gr.,
nourris deux fois par
jour : - pain dur,
- carottes,
- son,
- et salade lorsque la saison le permet,

répartis au nombre de 3 par cage,
situés dans une pièce non chauffée,
bien aérée,
nettoyage des cages matin et soir.

48 heures après la livraison de ces animaux
neufs, il a été procédé chez chaque animal à un pré-
lèvement de 2 cc. de sang par ponction cardiaque.

Pour tous les animaux du premier lot :

Le prélèvement intra-cardiaque est effectué
après épilation et désinfection de la peau :

- par voie d'abord antérieure, parasternale
gauche, l'animal étant maintenu fixe sur le dos,
les quatre pattes attachées au bord d'une planche,
les battements cardiaques ayant été repérés par pal-
pation préalable, l'aiguille étant introduite per-
pendiculairement par rapport à la cage thoracique ;

- avec matériel stérilisé :

seringue de 5 cc.,
aiguilles à biseau court 30/8.

Il est à mentionner que parfois, malgré les
précautions prises, l'essai s'est avéré infructueux
et l'animal a dû être repiqué le lendemain.

Le sang, recueilli dans flacon stérile sec
sans anticoagulant, sera laissé 24 heures à la tem-
pérature du laboratoire ; parfois, une légère hémoc-
lyse a été constatée, mais n'entraînant aucune con-
séquence sur les résultats des tests pratiqués.

Après formation et rétraction du caillot, on
procède à la centrifugation 10 minutes à 2.600 tours
du sérum.

Un test de séro-agglutination à l'histamine sur
latex est pratiqué sur chaque sérum de cobaye neuf.

Trois ou quatre jours après, on pratiquera la première injection de produits destinés à sensibiliser l'animal.

Tous les animaux de ce premier lot sont sensibilisés au sérum humain frais.

Même voie d'abord intra-cardiaque :

- injection de 1/10 cc. de sérum humain, soit 7 mgr. de protides totaux,
- dans 0,9 cc. de sérum physiologique.

On pratiquera 3 injections à deux jours d'intervalle ; le lendemain de la troisième injection sensibilisante, prélèvement de 1 cc. de sang également par voie intra-cardiaque pour faire à nouveau un test de séro-agglutination à l'histamine sur latex.

20 jours après la première injection, déclenchement du choc anaphylactique (aérosol de sérum humain frais en solution à 20 % dans sérum physiologique).

L'animal est introduit dans une chambre, en contact avec l'air ambiant d'une part, un appareil à aérosol d'autre part, muni d'un manomètre donnant une pression constante de 50 cm. de mercure.

L'animal étant depuis 40 secondes environ sous cloche, apparition d'une dyspnée, à type de bradypnée, prurit du museau, mouvement de mastication, puis intensification de la crise, apparition de mouvements convulsifs, soubresauts ; l'animal se couche sur le flanc, incapable de se redresser, et mort de l'animal en un temps variable, de 2 à 5 minutes.

Le prélèvement de sang intra-cardiaque doit être fait immédiatement après la mort de l'animal ou au moment de l'acmé de la crise si l'on ne pousse pas l'aérolisation jusqu'à la mort du cobaye.

En fait, il faut signaler qu'au cours de ces

nombreuses ponctions intra-cardiaques, il arriva parfois des accidents, soit immédiats, soit plus tardifs, et nous sommes obligée de reconnaître que ces nombreuses manipulations ont été responsables de la perte de certains animaux. La présence d'hémopéricarde a été constatée après vérification dans 10 % des cas environ ; mais parmi les animaux de ce premier lot, aucun cas de péricardite aiguë.

Nous avons tenté de pratiquer les injections sensibilisantes par voie intra-veineuse, au niveau de la veine dorsale du pénis, l'animal fixé sur le dos, un clamp mis à la racine de la verge, aiguille intra-veineuse de très faible diamètre.

En fait, nous nous sommes heurtée à une certaine difficulté opératoire et cette technique de sensibilisation pratiquée chez 6 cobayes n'ayant pas donné, lors de la réalisation du choc anaphylactique, de manifestations aussi spectaculaires que les autres sujets, mais étant restée à la limite du préchoq, ces animaux ont été écartés de notre statistique et cette voie abandonnée.

Sur le deuxième lot de 11 cobayes sensibilisés par ovalbumine cristallisée, fournie aimablement par le Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine sous forme lyophilisée, nous avons utilisé une technique de sensibilisation différente.

La vérification du pouvoir anti-histaminique du sérum neuf a été faite par prélèvement de sang intra-cardiaque également, mais cette fois-ci par voie d'abord axillaire.

L'animal maintenu fixé sur le dos, les pattes en croix, on fait saillir dans le creux axillaire le bord inférieur du muscle grand pectoral. Après avoir épilé, désinfecté la peau et avoir repéré les battements cardiaques, on enfonce l'aiguille presque parallèlement au bord inférieur du grand pectoral, dans un plan assez antérieur.

Cette voie d'abord est plus facile ; mais, malgré les précautions d'asepsie prises, on a enregistré un pourcentage de décès assez considérable au départ, atteignant presque le tiers des animaux, et due pour la plupart à des péricardites aiguës.

L'injection sensibilisante est pratiquée par voie intrapéritonéale, 2 injections à 24 heures d'intervalle de 4 mg. d'ovalbumine cristallisée dans 1 ml. de sérum physiologique.

La préparation d'ovalbumine doit être faite extemporanée ; elle ne se conserve pas au frigidaire plus de 24 à 48 heures.

Trois semaines après la deuxième injection sensibilisante, injection intra-veineuse pour 2 animaux, intra-cardiaque pour les 9 autres, d'une dose identique d'ovalbumine à celle qui avait servi à la sensibilisation. Déclenchement en 40 secondes d'un choc cliniquement tout à fait identique à celui observé par aérolisation des animaux du lot précédent, et mort en 3 à 4 minutes. On a recueilli immédiatement le sang sur tube sec par ouverture du thorax et incision du cœur.

De plus, nous avons constaté, lors de l'ouverture du thorax des cobayes morts de choc anaphylactique, un aspect macroscopique congestif des poumons tout à fait caractéristique.

II.- R É S U L T A T S

A)- L'agglutination du complexe histamine-latex de polystyrène par le sérum de cobayes neufs pratiquée sur un lot de 89 animaux donne :

- une agglutination à 640 pour 7 cobayes,
- une agglutination à 1280 pour 72 cobayes.

La séro-agglutination est donc constamment positive chez le cobaye neuf et à des titres très élevés.

Il s'agit d'une caractéristique remarquablement stable.

Les constatations sont en faveur de la présence d'un facteur anti-histamine chez le cobaye neuf, de même qu'il existe chez l'homme non allergique.

B)- Résultats après la dernière injection sensibilisante (24 heures après).

= Chez les 52 cobayes sensibilisés au sérum humain :

- 8 ont une agglutination à 640,
- 44 ont une agglutination à 1280.

= Chez les 11 cobayes sensibilisés à l'ovalbumine :

- 3 ont une agglutination à 640,
- 8 ont une agglutination à 1280.

On retrouve donc des résultats analogues à ceux de l'animal neuf et l'on peut, étant donné la persistance des résultats positifs à titre élevé,

conclure à l'absence de variation du facteur anti-histamine lors d'une sensibilisation aussi bien par sérum humain frais que par ovalbumine.

C)- Résultats après choc anaphylactique.

= Le premier lot de 52 cobayes sensibilisés au sérum humain a gardé un titre élevé avec une agglutination :

- pour 32 cobayes à 640,
- pour 10 cobayes à 320,
- pour 9 cobayes à 160,
- pour 3 cobayes à 80.

= Le deuxième lot de 11 cobayes sensibilisés à l'ovalbumine donne des résultats similaires :

- 9 cobayes à 640,
- 2 cobayes à 320.

En conséquence, si le choc anaphylactique abaisse légèrement le titre, la réaction reste néanmoins toujours dans les limites de la positivité puisqu'elle est toujours égale ou supérieure à 80.

Le choc anaphylactique n'entraîne donc pas de perturbation du facteur anti-histamine sérique, puisque la séro-agglutination reste positive.

III.- D I S C U S S I O N

Il ressort de la lecture des résultats précédents trois constatations :

= En premier lieu, on observe de façon pratiquement constante la présence d'un facteur anti-histamine sérique chez le cobaye neuf.

La présence de ce facteur semble étonnante lorsque l'on connaît la sensibilité très grande du cobaye à l'histamine, notamment en aérosol, qui déclenche en 30 à 40 secondes un asthme pharmacodynamique très intense avec mort si l'aérosolisation est tant soit peu prolongée.

On attendrait de l'existence de cette substance anti-histamine, sinon une inhibition de l'effet de l'histamine, tout au moins une diminution de son effet pathogène. Or, il n'en est rien et le cobaye est l'animal de choix pour l'étude expérimentale anatomo-pathologique de l'asthme déclenché par l'histamine, ainsi que pour les recherches concernant les antihistaminiques de synthèse.

On peut supposer que l'aérosol d'histamine même peu concentré détermine au niveau des bronches une concentration escale trop importante d'histamine qui ne peut être neutralisée.

= D'autre part, on n'observe pas chez le cobaye de modification du facteur antihistamine sérique,

- ni sous l'influence de la sensibilisation,
- ni après choc anaphylactique.

L'organisme n'a donc été modifié ni par la sensibi-

lisation acquise, ni par le déclenchement du choc anaphylactique en ce qui concerne le facteur antihistamine dépisté par le test de séro-agglutination de l'histamine sur latex.

Le fait de ne pas observer d'abaissement notable de cette substance dans le sérum de l'animal, après union antigène-anticorps libérant diverses substances et notamment l'histamine, fait envisager, comme nous l'avons proposé dans l'étude sérologique de l'allergie humorale :

- soit la brusque augmentation d'un facteur diffusible entrant en compétition avec l'histamine et s'opposant à sa fixation,

- soit la modification de la substance captante antihistamine sérique.

BENDA, en 1959, a déjà dissocié les propriétés antihistamine du sérum et la fixation de l'histamine, opposant protection et captation.

Par contre, nos résultats sont en contradiction avec ceux rapportés par PARROT en 1956, si l'on considère que le test de séro-agglutination de l'histamine sur latex et le pouvoir histaminopexique étudient le même facteur sérique.

En effet, d'après PARROT, le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin disparaît chez le cobaye sensibilisé à l'ovalbumine, alors que le sérum du cobaye neuf se comporte de la même façon que celui de l'homme non allergique lors de la mesure du pouvoir histaminopexique.

En fait, lors de l'étude de la propriété biologique antihistamine du sérum, nous avons vu que de nombreux facteurs intervenaient, et l'on peut très bien penser que séro-agglutination de l'histamine sur latex et pouvoir histaminopexique n'étudient pas le même substrat sérique de la fonction antihistamine.

Si, chez l'homme, toutes les publications con-

cernant l'étude par le test au latex des sérums de sujets atteints d'asthme, d'urticaire, d'oedème de Quincke donnent des résultats nettement distincts des sérums normaux, et caractérisés par l'absence d'agglutination ou la présence d'une agglutination apparaissant seulement pour de faibles dilutions, il est à noter qu'il s'agit ici d'états allergiques présentant comme toujours des caractères cliniques qui n'ont pas la netteté des réactions d'anaphylaxie,

- où il est difficile de mettre en évidence une sensibilisation antérieure, la pénétration dans l'organisme d'un élément étranger,

- où la sensibilisation n'a pas la franchise ni la rigueur de l'anaphylaxie réalisée en expérimentation animale, apparition inévitable en présence de réactogène auquel l'animal est sensible,

- où la spontanéité, l'irrégularité du déclenchement, la multiplicité, la variété et la complexité des modalités réactionnelles s'opposent au schéma relativement calqué de la réaction anaphylactique provoquée.

Donc, en fait, états allergiques assez éloignés des manifestations anaphylactiques acquises, desquels il faut rapprocher les manifestations anaphylactiques de l'homme observées lors d'accidents sériques de réinjection et les manifestations générales et locales d'anaphylaxie thérapeutique.

Manifestations anaphylactiques et allergiques relèvent cependant d'un même mécanisme : réaction immunologique de type antigène-anticorps.

Mais si, dans le cas de l'anaphylaxie, elle repose uniquement sur la création de ce conflit, dans le cas de l'allergie entre en jeu une prédisposition nécessaire à son extériorisation, favorisant en quelque sorte ce conflit, un terrain en l'absence duquel certains individus soumis à des agressions identiques restent néanmoins à l'abri des accidents allergiques.

Ce terrain semble, comme en témoignent les résultats observés chez les allergiques, reposer sur un substrat sérologique : l'absence d'un facteur humoral antihistamine.

La présence de ce facteur n'empêche pas la survenue du choc anaphylactique. Nous l'avons observé chez le cobaye, espèce pour laquelle le terrain ne semble pas jouer.

L'absence de ce facteur crée une prédisposition dont nous connaissons le rôle particulièrement important en pathologie allergologique humaine.

Les expériences réalisées chez le cobaye ne nous permettent pas de généraliser à toutes les espèces animales ; il est possible que d'autres animaux, après sensibilisation, soient capables de donner une agglutination seulement à des taux très bas.

C O N C L U S I O N S

En 1961, a été proposée, par MERKLEN, MIKOL et RENOUX, une réaction sérologique originale basée sur la séro-agglutination de particules de latex de polystyrène préalablement chargées d'histamine.

L'étude des sérums humains au moyen de cette technique permet de reconnaître des sérums normaux qui donnent des réactions positives agglutinant le latex à de fortes dilutions, égales ou souvent nettement supérieures à 80 et 160.

D'autre part, chez des sujets présentant des manifestations cliniques d'allergie humorale, on note de façon courante l'absence d'agglutination.

Il nous a semblé intéressant d'effectuer, chez l'animal, une étude expérimentale recherchant si une sensibilisation anaphylactique ou un choc anaphylactique était capable de faire varier le taux du facteur sérique antihistamine déterminé par la technique de MERKLEN, MIKOL et RENOUX.

Soixante-trois cobayes ont été étudiés.

1/- Chez les animaux neufs, le facteur antihistamine a été trouvé de façon constante à un taux élevé de 640 ou 1280.

2/- Immédiatement après la sensibilisation par le sérum humain pour 52 cobayes, par ovalbumine pour 11, il n'a pas été retrouvé de variations significatives du sang de la séro-agglutination.

3/- Après choc anaphylactique mortel, déclenché par aérosol d'antigène spécifique pour 52 cobayes, par voie intra-veineuse pour 11, on ne note pour aucun des animaux une absence ou même une diminution du titre de séro-agglutination.

Chez le cobaye, la présence d'un facteur antihistamine n'est donc pas influencée par la réalisation d'une sensibilisation anaphylactique active ni par l'évolution d'un choc anaphylactique.

La teneur du facteur antihistamine du sérum apparaît donc nettement indépendante du conflit antigène - anticorps dans l'anaphylaxie expérimentale, et l'on peut penser que, chez l'homme, son absence serait peut-être le reflet d'un terrain propice à l'éclosion d'une affection allergique plutôt que le témoin d'une manifestation allergique évolutive.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,
F.-P. MERKLEN

B I B L I O G R A P H I E

- BENDA (R.), FRANCHET (F.) - Le test de protection, critère biologique de l'asthme et des divers syndromes dits allergiques.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 33, N° 41, p. 2687-2688, 1957.
- BENDA (R.) - Sur le pouvoir protecteur antihistaminique de certains sérums humains.
Presse Médicale, 17 Janvier 1959, 67, N° 3, 89-90.
- BERTAUX (P.) - Immunologie humorale : la réaction antigène-anticorps. Antigène et complément.
Revue du Praticien, 21 Avril 1958, Tome VIII, N° 12, p. 1299.
- BERTAUX (P.) - Anaphylaxie et sensibilisation.
Allergie et hypersensibilité non allergique.
Revue du Praticien, 11 Mai 1960, Tome X, N° 14, p. 1489-1496.
- BORDET (P.) - Considérations immunologiques sur certains problèmes d'allergie.
Pathologie et Biologie, Mai 1960, Vol. 8, N° 9-10, 875-899.
- CHARPY (J.) - Allergie de contact et allergie tuberculinique. Méthode générale de création des

allergies retardées.

Mécanisme physio-pathologique des allergies retardées. Rôle du système nerveux.

Pathologie et Biologie, Février 1957, P et B 261/ B 5.

CHARPIN (J.), ZAFIROPOULO (A.), ROCCA'SERRA (S.P.) -
Manifestations allergiques et gemellité univitelline.

Revue Française Allergie, N° 3, Juillet-Septembre 1962 (158-163).

GENNES (L. de), TOURNEUR (R.), AUBERT (P.), LAUDAT (Ph.), MOUKHTAR (M.), BAILLET (S.) -
La sérotonine.

Presse Médicale, 20 Juillet 1957, 65, N° 57.

GRABAR (P.) - Mise en évidence et titrage des anticorps précipitants.

Pathologie et Biologie, Septembre 1956, B 347/ P et B, 1093.

GROSS (A.) - Asthme allergique expérimental ; incidences cliniques sur le rôle pathogénique de lésions respiratoires préalables et d'un déséquilibre endocrino-génital.

Pathologie et Biologie, 2103/B 773, Nov. 1957.

HALPERN (B.N.) - Les anticorps allergiques.

Pathologie et Biologie, Septembre 1956, B 371/P et B 1117.

HALPERN (B.N.), HOLTZER (A.), LIACOPOULOS (P.), LHERMITTE (F.), MEYER (S.) -
Nature immunologique des anticorps humains dans l'allergie médicamenteuse.

Semaine des Hôpitaux de Paris, 28 Janvier 1958, N° 5, 269-273.

- HALPERN (B.N.), DOMINE (E.) - Problème essentiel de l'hypersensibilité et de l'allergie.
Revue du Praticien, Tome XII, Décembre 1962, 47-53.
- HURIEZ (Cl.), DESMONS (F.), AGACHE (P.), BAELDEN (S.), MARTIN (P.), FOSSATI (R.) -
Nos premiers résultats de l'étude de la séro-agglutination à l'histamine sur latex en dermatologie : 331 sérums.
Revue Française d'Allergie, N° 3, Juillet-Septembre 1962, 140-144.
- KOURILSKY (R.) - Introduction Symposium de Biologie médicale.
Pathologie et Biologie, B 339, P et B, 1085.
- MAUPIN (B.) - La sérotonine.
Biologie médicale, 1960, 48, 75-164.
- MERKLEN (F.-P.), BERTHAUX (P.) -
Bases générales de l'immunopathologie.
Revue du Praticien, 11 Mai 1960, Tome X, N° 14 (1455-1465).
- MERKLEN (F.-P.) - Anaphylaxie et sensibilisation. Allergie et hypersensibilité non allergique.
Revue du Praticien, 11 Mai 1960, Tome X, N° 14 (1467-1474).
- MIKOL (C.), RENOUX - Essai de réaction d'agglutination dans l'allergie.-
Revue de Pathologie générale et de Pathologie clinique.
- MIKOL (C.), RENOUX (M.), MERKLEN (F.P.) - Séro-agglutination à l'histamine sur latex et allergie.

Bull. & Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 24, 117-118, 1961.

MIKOL (C.), RENOUX (M.) - Réaction personnelle de séro-agglutination à l'histamine sur latex. Revue Française Allergie, N° 3, Juillet-Septembre 1962.

NICOLAU (S.G.), BADANOSO (A.L.) - Intervention d'un processus protéolytique dans le déclenchement des réactions allergiques. Presse Médicale, 27 Mai 1961, 69, N° 26.

PARROT (J.L.), LABORDE (C.), URQUIA (D.A.) - Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Technique de mesure. Presse Médicale, 12 Septembre 1953, 61, N° 57.

PARROT (J.L.), LABORDE (C.) - Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin. Son absence chez les sujets allergiques. Presse Médicale, 7 Octobre 1953, 61, N° 63, p. 1267-1269.

PARROT (J.L.), LABORDE (C.) - Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin ; sa disparition chez le cobaye sensibilisé à l'ovalbumine. Journal de Physiologie, Tome 46, 1956, 677-679.

PARROT (J.L.), MOZZICONACCI (P.), DANIELATOS (C.), LABORDE (C.) - Le pouvoir histaminopexique du sérum au cours du R.A.A.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 6 Juin 1957, N° 34, p. 2157-2159.

PARROT (J.L.), LABORDE (C.), LEBEL (B.) - La séro-

agglutination du complexe histamine polys-tyrène. Nouvelle méthode pour évaluer l'histaminopexie sérique.

Revue Française Allergie, N° 1, Janvier-Mars 1963.

PELLERAT (J.), MURAL (M.), RIVES (H.) - Pouvoir histaminopexique du sérum et dermatoses allergiques.

Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 27 Juin 1957, p. 450-451.

PAUTRIZEL (R.), CABANIEU (G.), BRICAUD (H.), BROUSTET (P.) - Exploration allergique et spécificité allergénique de groupe chez les asthmatiques.

Pathologie et Biologie, P et B 633/B, 137, Mars 1957.

RENOUX (M.) - Terrain allergique et séro-agglutination d'histamine sur latex.

Thèse Paris, 1962.

SAINT PAUL (M.), MILLOT (P.) - La réaction de Prausnitz Kustner en immunologie expérimentale.

Semaine des Hôpitaux, Décembre 1960, Vol. 8, N° 23-24.

SIDI (E.), REINBERG (A.), HINCKY (M.), BOURGEOIS SPINASSE (J.) - Les variations du pouvoir histaminopexique du sérum sanguin au cours de l'évolution des eczémas de l'adulte.

Presse Médicale, 26 Février 1958, 66, N° 16.

WOLFROMM (R.), LIACOPOULOS (P.) - Les méthodes de diagnostic biologique en allergie.

Revue du Praticien, 1er Juillet 1955, Tome V, N° 19, p. 1993-2002.

TABLE DES MATIERES

	Page
<u>INTRODUCTION</u>	7
<u>PREMIERE PARTIE</u>	9
I- Exposé des réactions d'anaphylaxie dans diverses espèces animales	9
II- Etude analytique de l'anaphylaxie ...	14
A)- Les antigènes	14
B)- Les anticorps	14
C)- Les médiateurs chimiques	16
Histamine	16
Autres médiateurs chimiques .	19
III- Etude sérologique de l'allergie humo- rale	22
<u>DEUXIEME PARTIE</u>	29
I- Technique d'étude	29
A- Technique au latex	29
B- Description des animaux et technique de sensibilisation ...	32
II- Résultats	37
III- Discussion	39
<u>CONCLUSIONS</u>	43
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	45
